

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		感染症における異物認識システムの活性化機構と病態および癌化への影響		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	旭川医科大学 感染症学講座微生物学分野	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	教授・原 英樹		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	旭川医科大学 感染症学講座微生物学分野	/	/
	職名・氏名	助教・山内 肇		
	所属	旭川医科大学 感染症学講座微生物学分野	/	/
	職名・氏名	助教・松田 泰幸		
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡 晃教		
概要 (100～150字程度)		昨年度は Btk 欠損マクロファージを用いた EMCV 感染実験により Btk のウイルス感染時における免疫応答制御の役割を明らかにした。今年度は分子生体防御分野 高岡晃教研究室との訪問協議を通じて実験プロトコルを見直し、TNF $\alpha$ を Signal1 とする新たな実験系の条件検討を実施した。		
研究目的 (300字程度)		病原体感染は急性および慢性の炎症応答を引き起こすが、その一部は病態の悪化や腫瘍形成に関与する。近年、炎症病態の悪化に寄与する異物認識受容体は限られることが明らかとなりつつある。そこで本研究では、細胞内に発現する異物認識受容体に着目し、感染症の重症化や腫瘍形成をもたらす炎症誘導機構の解明を目指す。さらに、関与する受容体およびシグナル伝達経路を同定することで、新たな治療標的分子の発見につなげることを目的とする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		昨年度は、Bruton's tyrosine kinase (Btk) 欠損マウスマクロファージを用いたウイルス感染実験を遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野 高岡晃教研究室との共同研究として実施した。脳心筋炎ウイルス (EMCV) 感染において、Btk 欠損細胞では野生型細胞と比較して細胞死が顕著に抑制され、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$ の産生も有意に低下することを明らかにした。さらに TNF $\alpha$ 産生の低下も確認され、Btk がインフラマソームおよび NF- $\kappa$ B 経路を介してウイルス感染時の免疫応答を多面的に制御していることが示唆された。 今年度はこれらの成果を踏まえ、Btk によるウイルス感染時のイ		

	<p>ンフラマソーム活性化機構をより適切に解析するため、実験系の見直しと条件検討を進めた。高岡晃教研究室への訪問は計1回であり、Web会議は実施せず、研究方針の確認や連絡調整は主としてメールで行った。</p> <p>訪問時には、これまでの Btk 関連研究の結果をもとに実験計画を再検討した。当研究室ではこれまでインフラマソーム活性化の Signal 1 として細菌成分である LPS を使用してきたが、共同研究で対象とするウイルス感染系を十分に反映できないことが課題として共有された。代替として RNA ウイルスを模した poly(I:C) の使用も検討したが、Btk は Toll 様受容体 (TLR) シグナルにも重要な役割を果たすことが知られており、LPS・poly(I:C)のいずれを用いた場合も TLR 経路を介した Btk の活性化が生じ、インフラマソーム活性化 (Signal 2) における Btk 本来の寄与が正確に評価できなくなる可能性が懸念された。そこで、TLR 経路を介さない TNF<math>\alpha</math> タンパク質を Signal 1 として用いる実験系を新たに導入する方針とした。</p> <p>訪問後は当研究室において TNF<math>\alpha</math> を用いた条件検討を行い、共同実験の実施に向けた準備を進めた。しかし、大雪警報による交通機関の麻痺などの支障が相次いだため、今年度内にウイルス感染解析の実施には至らなかった。本年度の検討により、ウイルス感染系に適した実験条件の整備が進んだことから、次年度以降はこの系を用いた解析を速やかに開始することを検討している。特に、EMCV 感染時における NLRP3 以外のインフラマソーム分子 (AIM2 等) への Btk の関与についても合わせて検討を行い、感染病態における Btk を介した炎症制御機構の全容解明を目指す。</p>
成果	<p>【学会報告】 該当なし</p> <p>【論文発表】 該当なし</p> <p>【新聞報道】 該当なし</p> <p>【学位取得者】 該当なし</p>